

**Durch zirkulierende Antikörper bedingte
Agglutination und Immobilisation
als Symptome immunologischer Sterilität**

Stephan Freiherr von Gumpenberg

1975

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Professor Dr.med. Josef Zander
Direktor der I. Frauenklinik und Hebammenschule
der Universität München

Durch zirkulierende Antikörper bedingte
Agglutination und Immobilisation
als Symptome immunologischer Sterilität

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Stephan Freiherr von Gumpenberg
aus München
1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.Fritz Zimmer

Mitberichterstatter: Prof.Dr.Josef Zander

Dekan: Prof.Dr.Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.Juni 1975



I n h a l t

	Seite
1. Immunologische Sterilität als medizinisches Problem	1
1.1 Sterilität und ihre Ursachen	1
1.2 Spermaantikörper als hypothetische Ursache der Sterilität	6
2. Der Zusammenhang zwischen agglutinierenden und immobilisierenden Spermaantikörpern und ungeklärter Sterilität	9
2.1 Der bisherige Stand des Wissens über die immunologische Sterilität	9
2.1.1 Die Entstehung zirkulierender Antikörper	11
2.1.2 Der Zusammenhang zwischen zirkulierenden Antikörpern und einer verminderten Fertilität	13
2.2 Die fertilitätsmindernde Wirkung von Agglutination und Immobilisation	15
2.2.1 Fertilitätsmindernde Wirkung der Agglutination	15
2.2.2 Fertilitätsmindernde Wirkung der Immobilisation	16
2.3 Möglichkeiten der therapeutischen Beeinflussung immunologischer Sterilitäten	17
3. Die antikonzeptive Wirkung zirkulierender Antikörper	21
3.1 Agglutination und Immobilisation als hypothetische Symptome immunologischer Sterilität	21
3.2 Verfahren und Ergebnisse der klinischen Untersuchung	21
3.2.1 Ermittlung der Testgruppe	21
3.2.2 Ermittlung der Kontrollgruppe	25

	Seite
3.2.3 Gewinnung und Behandlung des Untersuchungsmaterials	26
3.2.4 Die Ermittlung der Agglutination	26
3.2.5 Die Ermittlung der Immobilisation	29
3.2.6 Darstellung des gewonnenen Datenmaterials	31
3.3 Statistischer Test	33
3.3.1 Durchführung des Tests	33
3.3.2 Ergebnis des Tests	34
3.4 Diskussion	35

1. Immunologische Sterilität als medizinisches Problem

In den vergangenen Jahren wurden die Bemühungen zur Erforschung des kausalen Zusammenhanges zwischen immunologischen Faktoren und Sterilität zunehmend intensiviert. Die Gründe für die Aktualität dieses Problems sind darin zu sehen, dass bei ca. 10 bis 15 % der kinderlosen Ehen keine der derzeit bekannten diagnostischen Möglichkeiten zu einer Erklärung dieser Sterilität führt. In diesen Fällen ist weder beim Mann noch bei der Frau eine anatomische oder funktionelle Ursache für die Kinderlosigkeit nachzuweisen.^{1), 2)} Es wird vermutet, dass etwa 20 % dieser sogenannten ungeklärten Sterilitäten immunologisch verursacht sind.³⁾

1.1 Sterilität und ihre Ursachen

Über die Häufigkeit und damit über die Relevanz der Ursachen für die eheliche Sterilität sind gesicherte, statistisch exakte Daten nur schwer zu ermitteln. Die Gründe hierfür sind darin zu

1) Masson, D., Lehmann, F., Breckwoldt, M., Krebs, D.
Spermaantikörper als mögliche Ursache einer ungeklärten Sterilität, Geburtsh. und Frauenheilk. 30, 103 (1970)

2) Döring, G.K.: Über die Häufigkeit der verschiedenen Sterilitätsursachen bei der Frau und den Erfolgsaussichten ihrer Behandlung. Geburtsh. und Frauenheilk. 30, 302 (1970)

3) Behrmann, S.J.: Agglutinins, antibodies and immun-reactions. Clinic. Obstet. Gynec. 8, 91 (1965)

sehen, dass neben Veränderungen wie z.B. doppelseitigem Tubenverschluss oder Azö^ospermie, die mit Sicherheit zu einer Sterilität führen, auch solche Befunde wie z.B. Genitalhypoplasie und Oligospermie erhoben werden, die eine Sterilität zwar begründen können, aber nicht unbedingt zu einer Sterilität führen müssen.

Ein weiteres Problem ist in dem gleichzeitigen Auftreten von Sterilität verursachenden Faktoren zu sehen. Im Schrifttum ^{1), 2)} wird jedoch übereinstimmend angenommen, dass bei einer Gesamthäufigkeit von 10 bis 15 % der kinderlosen Ehen für die Sterilitätsfaktoren folgende Verteilung gilt:

- 45 bis 50 % weibliche Ursachen
- 35 bis 40 % männliche Ursachen
- 10 bis 20 % ungeklärte Ursachen.

In der folgenden Tabelle sollen die verschiedenen Faktoren, die zur Kinderlosigkeit der Ehe führen können, mit den dazugehörigen diagnostischen Massnahmen zusammenfassend dargestellt werden.³⁾

¹⁾ Döring, ebda

²⁾ Wilken, H., Sterilität in Kyank H. und Sommer K.: Lehrbuch der Gynäkologie, VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig 1974

³⁾ Döring, ebda

a) weibliche Ursachen der Sterilität

<u>Ursache</u>	<u>Diagnostik</u>
41,9 % ovarielle Ursachen	Basaltemperaturmessung funktionelle Zervixdiagnostik Endometriumbiopsie Vaginalsmear Pelviskopie zytogenetische Untersuchung
29,0 % tubare Ursachen	Pertubation Hysterosalpingographie Laparaskopie Douglasskopie
6,7 % uterine Ursachen Uterus- hypoplasie Missbildungen des Uterus Lageanomalien Tumoren des Uterus Veränderungen des Endometriums	Palpation Hysterosalpingographie Laparaskopie
3,6 % zervikale Ursachen anatom.Ver- änderung der Zervix funktionelle Veränderung der Zervix	Kolposkopie Inspektion bakterielle Untersuchung des Zervixsekrets Mikroskopische Untersuchung des Zervixsekrets Zytologie des Vaginalsmear Sims-Huhner-Test (Post-coital- test) Kurzrock-Miller-Test (gekreuz- ter Invasionstest)
4,9 % vaginale Ursachen anatomische Veränderungen entzündliche Veränderungen	Inspektion Bakt.Untersuchung des Scheiden- sekrets Trichomonadenabstrich Scheidenabstrich 1) kulturell 2) Ausstrich- präparat zur Untersuchung der Vaginal- mykosen

Ursache

- 1,2 % extragenitale Ursachen
- endokrine Erkrankungen:
 - Diabetes mellitus
 - Hypo-bzw. Hyperthyreose
 - hypothalamische und hypophysäre Erkrankungen
 - Erkrankungen der Nebenniere
 - Allgemeinerkrankungen
 - Tbc
 - Infektionskrankheiten
 - Hämoblastosen
 - Morbus Hodgkin
 - schwere Adipositas
 - Gifte
 - Morphin
 - Barbiturate
 - Nikotin

0,6 % psychische Ursachen

b) männliche Ursachen der Sterilität ^{1), 2)}

<u>Ursache</u>	<u>Diagnostik</u>
Geschlechtskrankheiten	Anamnese und Untersuchung
Orchitis u.ä.	
Operationen	
Prostataerkrankungen	
Störungen der somatischen	Chromatin (Barr) Test
Prägung	
Störungen der Geschlechts-	
ausprägung	Fructosebestimmung des
Störungen der Fructose-	
ausschüttung aus den Samen-	
bläschen	Ejakulats

-
- ¹⁾ Veltheim, G.: Diagnostik männlicher Fertilitätsstörungen
Deutsche med. Wochenschrift 95, 1889 (1970)
- ²⁾ Schirren C.: Praktische Andrologie, Hartmann Verlag,
Berlin, 1971

Ursache

Obliteration oder anlage-
mässiges Fehlen der ab-
leitenden Samenwege

primäre oder sekundäre
Hodenschädigung

Polyspermie
Hypospermie
Oligospermie
Kryptospermie
Azoospermie
Aspermie
Asthenospermie
Nekrospermie
Teratospermie
Parvisemie
Multisemie
Asemie

extragenitale Ursachen
siehe unter a)

psychische Ursachen

Diagnostik

röntgendeferentographische
Untersuchung

Bestimmung der Harngonado-
tropine (vermehrte bzw. ver-
minderte Ausschüttung)

Spermiogramm

Untersuchung des Ejakulats

c) ungeklärte Ursachen der Sterilität

Eine ungeklärte Sterilität liegt dann vor, wenn bei
Kinderwunsch eines Ehepaares nach mehr als zwei Jahren
noch keine Schwangerschaft eingetreten ist, und trotz
Einsatz aller zur Verfügung stehender diagnostischer
Mittel keine der unter a) und b) genannten Gründe
als Ursache verantwortlich gemacht werden kann.

1.2 Spermaantikörper als hypothetische Ursache der Sterilität

Die Diskussion darüber, ob eine Sterilität möglicherweise immunologisch bedingt sein kann, begann um die Jahrhundertwende mit den Arbeiten von Landsteiner, Metchnikoff und Metalinkoff. Sie konnten in voneinander unabhängigen Untersuchungen nachweisen, dass Sperma antigen wirksam sein kann. ¹⁾, ²⁾, ³⁾ Im Tierversuch wurde durch parenterale Applikation von Spermien, Hoden- und Nebenhodenhomogenaten die Bildung von spezifischen Antikörpern induziert.

1911 berichteten Savini und Mitarbeiter ⁴⁾ über die erfolgreiche Sterilisierung von Kaninchen, die durch mehrmalige intraperitoneale oder subkutane Applikation von Spermien erreicht werden konnte. Diese Berichte wurden in den folgenden Jahren von mehreren Forschern bestätigt. Bei anderen Untersuchungen allerdings, die unter denselben Bedingungen vorgenommen wurden, konnte keine Beeinträchtigung der Fertilität erreicht werden.

-
- 1) Landsteiner, K., Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Zbl.Bakt. 25,546 (1899)
 - 2) Metchnikoff, E., Etudes sur la resorption des cellules, Ann. Inst Pasteur (Paris) 13,737 (1899)
 - 3) Metalinkoff, S., Etudes sur la spermatoxine, Ann.Inst Pasteur 14,577 (1900)
 - 4) Savini, E., Savini-Castano, T., Immunité spermatoxique et fécondation, C.R.soc.biol. 71,22 (1911 a)

Für die widersprüchlichen Ergebnisse sind sicherlich verschiedene Faktoren verantwortlich zu machen. Zum Einen wurden die Versuche mit unterschiedlichen Tierarten durchgeführt. Man weiss jedoch, dass die immunologische Reaktionslage bei den einzelnen Tierarten, aber auch innerhalb einer Spezies von Individuum zu Individuum verschieden sein kann. Ausserdem wurde nur selten eine ausreichende Darstellung des Immunisierungsschema gegeben. Wesentlich wären aber hierbei die Angaben über die Menge des verabreichten Antigens, die Anzahl der Applikationen, der Applikationsort (intravenös, intraperitoneal, subkutan, vaginal usw.) und der Zeitraum zwischen den einzelnen Verabreichungen. Obendrein bestehen sicherlich Unterschiede hinsichtlich der Empfindlichkeit der einzelnen Methoden zum Antikörnernachweis.

1937 meldete Baskin¹⁾ in Amerika ein Patent an, in dem er die Herstellung eines unspezifisch spermatotoxischen Vakzins beschreibt, das zur Unfruchtbarkeit führen sollte. Allerdings erschienen nie Berichte über den Erfolg der Behandlung mit diesem Vakzin.

Das eigentliche klinische Interesse an der Immunologie im Bereich der Sterilität begann 1954 durch einen Bericht von Wilson²⁾, in dem dieser

¹⁾ Baskin, M.J.: A nonspecific spermatotoxic vaccine and process of producing same. U.S. Patent No.2.103.240 (1967)

²⁾ Wilson, L.: Sperm agglutinins in human semen and blood. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 85,652 (1954)

zwei unfruchtbare Männer beschreibt, deren Frauen anatomisch und physiologisch völlig gesund waren, deren Spermien aber auf Grund von Autoantikörpern im Ejakulat eine Spontanagglutination zeigten. Dazu wurden auch die Spermien anderer Männer in ihrem Serum agglutiniert.

1959 konnten Rümke und Hellinga¹⁾ in einer umfangreichen Studie zeigen, dass agglutinierende Antikörper bei sterilen Männern in etwa 3 % der Fälle, bei der fertilen Kontrollgruppe dagegen in keinem Fall beobachtet werden können.

All diese Beobachtungen führten zu der Vermutung, dass ein kausaler Zusammenhang bestehen könnte zwischen agglutinierenden und immobilisierenden Antikörpern und Sterilität.

¹⁾ Rümke, P., Hellinga, G., Autoantibodies against spermatozoa in sterile man. Amer.J.Clin.Path. 32,357 (1959)

2. Der Zusammenhang zwischen agglutinierenden und immobilisierenden Spermaantikörpern und ungeklärter Sterilität

Das medizinische Phänomen "immunologische Sterilität" ist als solches heute allgemein unbestritten. Die einzelnen Wirkzusammenhänge sind jedoch noch weitgehend unerforscht, einzelne Erklärungsansätze sind umstritten. Dies gilt besonders für den Induktionsvorgang der gegen die Spermien gerichteten Antikörper sowie hinsichtlich der antikonceptiven Wirkungsweise dieser Antikörper. (Abb.1)

2.1 Der bisherige Stand des Wissens über die immunologische Sterilität

Seit dem Anfang dieses Jahrhunderts wurde immer wieder versucht, Frauen sowohl im homologen wie im heterologen System zu immunisieren. Damit konnte zwar die Antigenität des Spermas nachgewiesen werden, jedoch ohne dass dies zur Klärung der Sterilität beigetragen hätte, da alle Immunisierungsversuche zunächst auf unphysiologischem Wege stattfanden.

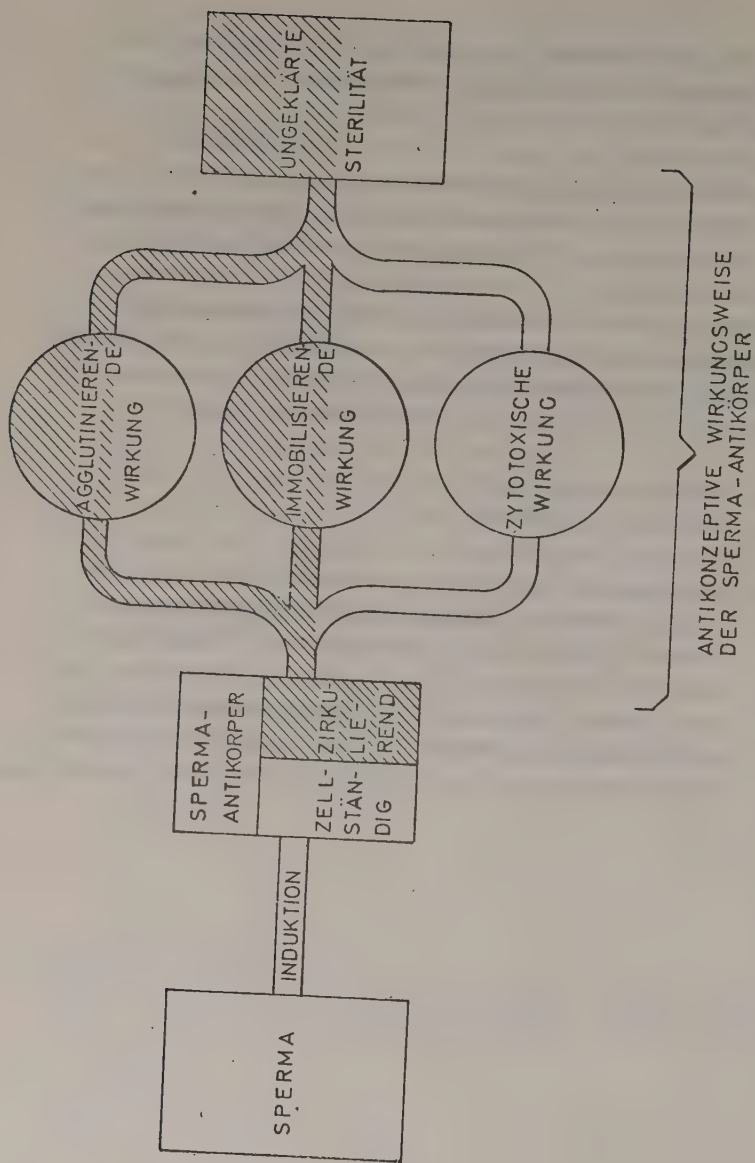


ABB 1:

PHÄNOMENE UND WIRKZUSAMMENHÄNGE IMMUNOLOGISCHER STERILITÄT.
DIE SCHRÄFFTIERTEN KOMPLEXE SIND GEGENSTAND DIESER ARBEIT.

2.1.1 Die Entstehung zirkulierender Antikörper

Der Nachweis einer Immunisierung auf physiologischem Wege, also transvaginal, ist bisher lediglich im Tierversuch geführt worden. Bei Affen, Kaninchen und Meerschweinchen konnten agglutinierende und immobilisierende Antikörper nach vaginaler Immunisierung sowohl im Vaginalsekret als auch im Serum nachgewiesen werden.¹⁾

Für die Erklärung des Weges, auf dem die Spermien das Hohlraumssystem des weiblichen Genitaltraktes verlassen und in das umliegende Gewebe gelangen, gibt es verschiedene Ansätze:²⁾

- die Spermien gelangen aktiv in das Zervixepithel bzw. in das Endometrium
- die Spermien werden von Makrophagen des Zervixepithels bzw. des Endometriums phagozytiert
- ein Eindringen der Spermien ist nur unter pathologischen Bedingungen, z.B. Läsionen der Portio o.ä., möglich.

1) Pommerenke, W.T.: Effects of sperm injection into female rabbits. *Physiol.Zool.* 1,97 (1928)

2) Masson, D., Lehmann, F., Breckwoldt, M., Krebs, D. Spermaantikörper als mögliche Ursache einer ungeklärten Sterilität. *Geburtsh. und Frauenheilk.* 30, 103 (1970)

Unabhängig von diesen verschiedenen Erklärungsversuchen kann die Möglichkeit einer transvaginalen Immunisierung als gesichert angesehen werden.

Problematisch ist jedoch darüber hinaus, ob die transvaginale Induktion lediglich zu lokal gebildeten, zellständigen Antikörpern oder auch zu zirkulierenden Antikörpern führen kann.

Behrmann und Otani¹⁾ gelang der Nachweis unterschiedlicher Spermaantikörper-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Immunisierungsvorgang. Nach einer Applikation von homologen Spermien und Testismaterial stellten sie bei Meerschweinchen im Uterus- und Vaginalsekret eine grössere Antikörperkonzentration fest als im Serum. Nach einer intramuskulären Immunisierung mit Spermien war dagegen die Antikörperkonzentration im Serum grösser als in den Genitalsekreten.

Einige Autoren haben beobachtet, dass in mehr als 50 % jener Fälle, bei denen der Sims-Hühner-Test negative Ergebnisse zeigte, dennoch keine zirkulierenden Antikörper nachzuweisen waren.^{2),3),4)}

Aus diesen Ergebnissen ist zu schliessen, dass der vaginale Antigenkontakt verstärkt zur Bildung zellständiger Antikörper, grundsätzlich aber auch zur Bildung zirkulierender Antikörper führen kann.

-
- 1) Behrman, S.J. und Otani, G.: Transvaginal immunisation of the guinea pig with sperm. Int.I.Fert. 8,829 (1963)
 - 2) Masson, D., Lehmann, F., Breckwolddt, M., Krebs, D. a.a.O.
 - 3) Glass, R., Vaidya, R.: Sperm-agglutinating antibodies in infertile women, Fertil. and Steril. 21,657 (1970)
 - 4) Schwimmer, W.B., Ustay, K.A., Behrman, S.J.: An avaluation of immunologic factors in infertility, Fertil. and Steril. 18, 167 (1967 b)

2.1.2 Der Zusammenhang zwischen zirkulierenden Antikörpern und einer verminderten Fertilität

Es sind mehrere Untersuchungen bekannt, die durch Applikation von antigenem Material in Form von homologem oder heterologem Sperma eine Fertilitätsminderung über die zirkulierenden Antikörper nachzuweisen versuchten. Diese Bemühungen führten zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Kiddy et al.¹⁾ berichten von einer signifikanten Beeinträchtigung der Fertilität bei Kaninchen nach vaginaler Verabreichung von mit Immun-Seren vorbehandeltem Samen. Vergleichbare Versuche bei Ratten, Meerschweinchen und Mäusen ergaben ebenfalls, dass eine temporäre Sterilität dadurch erreichbar ist, dass homologe oder heterologe Spermien und Testismaterial subcutan oder per vaginam appliziert werden.^{2), 3), 4), 5), 6)}

Andere Untersuchungen ergaben allerdings, dass bei aktiv immunisierten Meerschweinchen keine Einschränkung der Fertilität beobachtet werden konnte,

-
- 1) Kiddy, C.A., Stone W.H., Casida, L.E.: Immunologic studies on fertility and sterility. II Effects of treatment of semen with antibodies on fertility in rabbits. I. Immunol. 82, 125 (1959)
 - 2) McCartney, J.L.: Studies on the mechanism of sterilisation of the female by spermatotoxin. Amer.J.Physiol. 63, 207 (1922)
 - 3) McCartney, J.L.: Further observations on the antigenic effect of semen. Amer.J.Physiol. 66, 404 (1923)
 - 4) McLaren, A.: Immunological control of fertility in female mice. Nature, 201, 582 (1964)
 - 5) Kennedy, W.P.: The production of spermatotoxins. Quart.J.exp. Physiol. 14, 279 (1923)
 - 6) Edwards, R.G.: Immunological control of fertility in female mice. Nature, 203, 50 (1964)

obwohl im Serum zirkulierende Antikörper nachweisbar waren.¹⁾ Ausserdem berichten mehrere Autoren, dass es trotz vorausgegangener Immunisierungsversuche weder zu einer nachweisbaren Serumantikörperbildung noch zu einer Fertilitätsminderung gekommen war.^{2),3),4),5).}

Vermutlich ist der Grad der Minderung der Fertilität abhängig von der Höhe des Serumantikörpertiters. So wurde bei hohen Titern eine langdauernde Sterilität gefunden, während niedrige Titer ohne Auswirkung auf die Sterilität blieben.⁶⁾

Wenn man nun von der Voraussetzung ausgeht, dass die Induktion zirkulierender Antikörper auf transvaginalen Weg stattfinden kann und dass ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Antikörpern und einer eingeschränkten Fertilität besteht, stellt sich die Frage nach dem Mechanismus und der Lokalisation der antikonceptiven Wirkung der Spermaantikörper.

-
- 1) Henle, W., Henle, G.: Spermatozoal antibodies and fertility II. Attempt to induce temporary sterility in female guinea pigs by active immunisation against spermatozoa. J. Immunol. 38, 105 (1940)
 - 2) Lamoureux, W.F.: Spermatozoal antibodies and fertility in the fertility in the fowl., J. exp. Zool. 85, 418 (1940)
 - 3) McCartney, J.L.: a.a.O. S.7
 - 4) Kiddy, a.a.O. S.7
 - 5) Eastman N.J., Guttmacher A.F., Steward E.H.: Experimental observations on sperm immunity in the rat. J. Contracept. 4, 147 (1939)
 - 6) McLaren, a.a.O., S.8

2.2 Die fertilitätsmindernde Wirkung von Agglutination und Immobilisation

Grundsätzlich muss die konzeptionsverhindernde Wirkung der Autoantikörper von derjenigen der Isoantikörper unterschieden werden. Die Autoantikörper, auf die im folgenden nicht näher eingegangen werden soll, scheinen durch die Agglutination bzw. Immobilisation der Spermatozoen direkt im Ejakulat und dem daraus resultierenden Unvermögen, den Zervixschleim zu penetrieren, fertilitätsmindernd zu wirken.¹⁾

Über den Mechanismus und die Lokalisation der Wirkung der Isoantikörper besteht dagegen keine einheitliche Meinung und nach den bisherigen Beobachtungen scheinen auch unterschiedliche Mechanismen zur Beeinträchtigung der Konzeption zu führen.

2.2.1 Fertilitätsmindernde Wirkung der Agglutination

Zunächst scheint die Einschränkung der Fertilität von der Titerhöhe der Antikörper im Hinblick auf die Anzahl der Spermien, die beim Geschlechtsverkehr in die Scheide gelangen, in entscheidendem Masse abhängig zu sein. Es wird vermutet, dass es schon

¹⁾ Krieg, H.: Immunologisch bedingte Fertilitätsstörungen
Med.Klin. 64, 1223 (1969)

im sauren Milieu der Vagina oder auch im Uterus zu einer Agglutination der Spermien kommt, so dass keine oder nur wenige Spermatozoen die Ampulla tubae erreichen, wo gewöhnlich die Befruchtung stattfindet.¹⁾ Auch in der Tube selbst kann es zu einer Reaktion zwischen den Spermien und den agglutinierenden Antikörpern kommen, wenn diese in ausreichender Konzentration vorliegen. Durch das kleine Lumen der Tube reichen hier schon geringe Antikörpermengen für die Beeinträchtigung der Fertilität aus.²⁾

2.2.2 Fertilitätsmindernde Wirkung der Immobilisation

Bei der Immobilisation der Spermien laufen der Agglutination ganz entsprechende Vorgänge ab. Auch scheinen die Wirkungsorte der immobilisierenden Antikörper ebenso die Scheide, der Uterus und die Tube zu sein; auch hier werden die Spermien als Träger der Antigene durch die Reaktion mit den spezifischen Antikörpern in den Bereichen des weiblichen Genitaltraktes zurückgehalten, in denen die Konzentration der Antikörper am grössten ist, und können dadurch nicht zur Befruchtung in die Tube gelangen.

¹⁾ Kibrick, S., Belding, D.L., Merrill, B.: Method of the detection of antibodies against Mammalian Spermatozoa. I. a modified makroscopic Agglutination Test. Fertiland Steril. 3, 419 (1952)

²⁾ Krieg, H., Eyquem, A.: Immunologie und Sterilität, Gynec. Rdschr. 1, 243 (1964)

2.3. Möglichkeiten der therapeutischen Beeinflussung immunologischer Sterilitäten

Da der Kontakt zwischen dem Sperma und dem weiblichen Genitaltrakt die Voraussetzung für die Bildung von Spermaantikörpern darstellt, muss die Behandlung darauf ausgerichtet sein, diesen Kontakt zu verhindern. Hierzu bestehen drei Möglichkeiten:

- a) Enthalttsamkeit
- b) Coitus interruptus
- c) Coitus condomatus.

Da die Behandlung durchgeführt werden muss, bis die vorhandenen Titer negativ werden, und in der Regel 12 Monate oder länger dauert, sind sowohl die Enthalttsamkeitsmethode als auch der Coitus interruptus ungeeignet. Die Behandlung der Wahl ist also die Kondomtherapie.

Die Antikörpertiter werden monatlich kontrolliert und die Therapie erst dann abgesetzt, wenn die Titer negativ geworden sind. Dabei gilt allgemein, dass je höher die Titer zu Beginn der Behandlung sind, es desto länger dauert, bis sie negativ werden. Werden negative Titer beobachtet, wird die Kondomtherapie etwa 2 bis 3 Tage vor dem errechneten Ovulationstermin abgesetzt und unmittelbar nach diesem von neuem begonnen. Es wird von vier verschiedenen

Ergebnissen der Kondomtherapie berichtet:¹⁾

- a) der Antikörpertiter nimmt ab, bleibt aber schwach positiv
- b) der Antikörpertiter wird nach einiger Zeit negativ und es tritt unverzüglich eine Schwangerschaft ein
- c) der Antikörpertiter wird unter der Kondomtherapie negativ, steigt aber bei ungeschütztem Verkehr rasch wieder zu positiven Werten an
- d) der Antikörpertiter wird und bleibt negativ, ohne dass jedoch eine Schwangerschaft eintritt.

Dabei konnte von den meisten Autoren festgestellt werden, dass die Titer der agglutinierenden Antikörper bei fast allen Frauen während der Behandlung, die meist mehrere Monate dauerte, abnahmen, und in etwa 60 % der Fälle sogar negativ wurden. Nach der Wiederaufnahme des ungeschützten Verkehrs kam es bei bis zu 60 % der behandelten Patienten zu Schwangerschaften. 2), 3), 4), 5), 6)

-
- 1) Ustay, K.A., Behrman, S.J., Tanapongpipatana, S. Clinical application of antisperm-antibody test. Univ.Michigan Med.J.33,225 (1969)
 - 2) Masson D., Lehmann F., Breckwoldt M., Krebs D.: Sperma-antikörper als mögliche Ursache einer ungeklärten Sterilität. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 30,103 (1970)
 - 3) Ansbacher R., Keung-Yeung K., Behrman S.J.: Clinical significance of sperm-antibodies in fertile couples Fertil Steril 24,305 (1973)
 - 4) Dukes C.D.: Antispermatozoal antibody, in "Progress in infertility" Behrman S.J.and Kistner R.W., Eds.Little Boston 1968
 - 5) Behrman S.J., The immun response and infertility: Experimental evidence. In "Progress in infertility" Behrman S.J. and Kistner R.W., Eds.Little Boston 1968 p.675, p.692
 - 6) Schwimmer W.B., Ustay K.A., Behrman S.J.: An evaluation of immunologic factors of infertility, Fertil Steril 18,167(1967)

In diesem Zusammenhang sollten die Versuche erwähnt werden, bei denen bei spermaimmunisierten Tieren keine Trächtigkeit erreicht werden konnte, solange die Titer positiv waren.¹⁾ Allerdings blieb die Konzeptionsunfähigkeit auch noch einige Zeit nach dem Negativwerden der Titer erhalten, was vermutlich durch zellständige Antikörper bedingt ist.²⁾

Die Konsequenz für die Kondomtherapie bei immunologisch bedingter Sterilität wäre, die Behandlung noch während 2 bis 3 Zyklen nach dem Nachweis negativer Titer fortzusetzen.

Steigen die Titer nach eingetretener Gravidität wieder an, so hat dies offensichtlich keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf.³⁾

So erfolgreich die Behandlung durch Kondomtherapie der Sterilitäten sein kann, die durch agglutinierende Antikörper bedingt sind, so therapieresistent sind die Sterilitäten, bei denen immobilisierende Antikörper nachgewiesen werden konnten.

1) Behrman S.J., Nakayama M., Antitestis antibody: It's inhibition of pregnancy. Fertil.and Steril.16,37 (1965)

2) Otani Y., Behrman S.J.: Immunisation of the ginea pig with homologous testis and sperm.Fertil.and Steril.14,456 (1963)

3) Schwimmer, W.B., Ustay K.A., Behrman S.J., a.a.O.

In diesen Fällen liessen sich die sperm-immobilisierenden Antikörper durch die Kondomtherapie nicht beeinflussen. Einzelne Erfolge wurden hier durch künstliche Inseminationen unter hohen HCG-Gaben erzielt.

Neben der Kondomtherapie wurden auch noch andere Methoden zur Senkung des Antikörpertiters erprobt. So wurde versucht, die Bildung von Spermaantikörpern durch hohe Kortikoi^dsdosen und immensuppressive Substanzen zu unterdrücken.¹⁾

Um das Antigen auszuschalten wurde auch empfohlen, Spermaproduktion durch Hormongaben zu unterdrücken.²⁾

In einigen Fällen konnte eine Gravidität nach vorausgegangener Desensibilisierung mit einem "spermatozoa-coating antigen" erreicht werden.³⁾

Über den Erfolg der zuletzt genannten Methoden liegen jedoch noch keine endgültigen Ergebnisse vor.

1) Rümke, P.: Clinical aspects of immunity to sperm in man
Proc.Int.Symp.Immunology of Reproduction, Genf 1968

2) Schoysman, R. (Disk) Proc. 5th World Congr.Fertil.Steril.,
Stockholm 1966

3) Weil A.J., Rodenburg J.M., The spermatozoa-coating-antigen
(SCA) of the seminal plasma Fed.Proc. 21,44 (1962)

3. Die antikonzeptive Wirkung zirkulierender Antikörper

3.1 Agglutination und Immobilisation als hypothetische Symptome immunologischer Sterilität

Es wurde dargelegt, dass zirkulierende Antikörper agglutinierend und immobilisierend wirken können. Ferner wurde festgestellt, dass Agglutination und Immobilisation fertilitätsmindernd wirken können. Es ist also eine Kausalkette denkbar, die von zirkulierenden Antikörpern über Agglutination und Immobilisation zu immunologischer Sterilität führt.

Die praktische Anwendung dieser Erkenntnis ist von der Antwort der Frage abhängig, ob die Agglutination oder Immobilisation einen Beweis für eine immunologisch bedingte Sterilität darstellen.

In der Literatur gibt es Hinweise dafür, dass dies nicht der Fall ist und so wurden z.B. Agglutination und Immobilisation von Sperma auch bei sicher fertilen Frauen beobachtet.¹⁾

An Hand einer klinischen Untersuchung und eines statistischen Testes soll zu dieser Frage Stellung genommen werden.

3.2 Verfahren und Ergebnisse der klinischen Untersuchung

3.2.1 Ermittlung der Testgruppe

Im Zeitraum von April 1971 bis November 1972 wurden in der Sterilitätssprechstunde der I.Universitätsfrauenklinik 47 Patientinnen untersucht.

¹⁾ Krieg, H., Eyquem, A.: Immunologie und Sterilität. Gynäk.Rdschr. 1,243 (1964)

a) Altersverteilung der Patientinnen

Die Altersverteilung der Patientinnen ergibt folgendes Bild:

Alter	<25	26 - 30	31 - 35	>35
Anzahl	3	20	23	1

Der Median liegt in der Gruppe der 31 - 35 Jährigen.

b) Dauer des Kinderwunsches

Die Befragung nach der Dauer des Kinderwunsches ergab folgendes Bild:

Dauer des Kinderwunsches in Jahren	<2	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10
Anzahl	5	7	8	8	6	3	3	1	2	2	2

Der Median liegt in der Gruppe der Patientinnen, deren Kinderwunsch seit 4 Jahren bestand.

c) Ermittlung der Sterilitätsursache

Alle 47 Ehepaare wurden auf gynäkologische und andrologische Ursachen der Sterilität untersucht. Eine Einteilung der Befunde in 5 Gruppen ergab folgendes Bild:

Gruppe	Sterilitätsursache	Anzahl
A	bei der Frau	13
B	beim Mann	3
C	bei Mann und Frau	2
D	ungeklärt	22
Zwischensumme		40
	ohne abgeschlossene Diagnose	7
Summe		47

Bevor ein Ehepaar der Gruppe D, also der Gruppe mit ungeklärter Sterilität, zugeordnet wurde, mussten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

aa) bei der Frau:

- normaler Genitalbefund
- biphasischer Zyklus entsprechend den Basaltemperaturaufzeichnungen
- normale Ovarialfunktion
- gesicherte Durchgängigkeit der Tuben, festgestellt durch Pertubation oder Hysterosalpingographie
- Alter nicht über 35 Jahre

bb) beim Mann:

- normales Genitale
- normales Spermogramm

cc) ausserdem:

- mindestens 2 Jahre Kinderwunsch ohne Anwendung kontraceptiver Mittel
- durchschnittliche Kohabitationsfrequenz nicht unter zweimal wöchentlich.

Wenn andrologische Gutachten vorlagen, so wurden diese ausnahmslos hinsichtlich des Volumens, der Konzentration und der Motilität überprüft, wobei eine Kohabitationskarenz von mindestens 4 Tagen gefordert wurde. Der Ehemann wurde als eingeschränkt oder nicht fertil angesehen, wenn ein andrologisches Gutachten durch die Ergebnisse der Untersuchung bestätigt wurde bzw. wenn die Ergebnisse ein vorliegendes Gutachten mehr als zweimal widerlegten.

Als uneingeschränkt zeugungsfähig im Sinne dieser Arbeit wurde ein Mann dann angesehen, wenn folgende Werte vorlagen:

- Volumen ≥ 2 ml
- Konzentration $\geq 40 \times 10^6$ Sperma/ml
- Motilität $\geq 70\%$ ¹⁾

Folgende Ursachen lagen in den 15 Fällen vor, bei denen der Grund für die Kinderlosigkeit ganz oder teilweise bei der Frau lag:

Ursache	Anzahl
tubare	8
hormonelle	6
Missbildung	1

¹⁾ Schirren, C., Praktische Andrologie, Hartmann Verlag
Berlin, 1971

Folgende Ursachen lagen in den 5 Fällen vor, bei denen der Grund für die Kinderlosigkeit ganz oder teilweise beim Mann lag:

Ursache	Anzahl
Hypozoospermie	3
Asthenospermie	2

Primäre Sterilität lag bei 38 Patientinnen vor; vier Ehemänner dieser Frauen hatten in anderen Verbindungen ihre Fertilität bewiesen. In der Gruppe der sekundären Sterilität waren zwei Schwangerschaften ausgetragen worden, zwei wurden in den ersten drei Monaten unterbrochen und vier hatten mit einer Fehlgeburt geendet. Insgesamt 7 Patientinnen hatten eine allergische Anamnese, jedoch wurde dies sowohl bei den testpositiven (drei) als auch bei den testnegativen (vier) Frauen beobachtet.

3.2.2 Ermittlung der Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe wurden 52 Patientinnen der Schwangerschaftssprechstunde der I. Universitäts-frauenklinik untersucht. Dabei wurden die Patientinnen nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- Es musste eine Schwangerschaft im zweiten oder dritten Trimester bestehen und/oder
- die Patientin musste Mutter von einem oder mehreren gesunden Kindern sein.

Das Serum dieser Frauen wurde gegen einen Spermapool getestet, der aus der dermatologischen Universitäts-klinik stammte. Ein Pool bestand aus mindestens

10 Ejakulaten und jedes Ejakulat musste den Forderungen genügen:

- Volumen ≥ 2 ml
- Konzentration $\geq 40 \times 10^6$ Spermien/ml
- Motilität ≥ 70 %.

3.2.3 Gewinnung und Behandlung des Untersuchungsmaterials

Serum und Sperma wurden wie folgt gewonnen und behandelt:

Serum: Nach der Gewinnung des durch Venenpunktion abgenommenen Blutes wurde das Serum abzentrifugiert. Serum wurde weitestgehend frisch verwendet. Soweit dies nicht möglich war, wurde es bei -20° C eingefroren und vor dem Verbrauch schonend aufgetaut.

Sperma: Durch Masturbation erhaltenes Ejakulat wurde 20 Minuten post ejakulationem auf Volumen, Konzentration und Motilität untersucht, bis zur jeweils notwendigen Konzentration verdünnt und weiter verwendet. Sperma wurde immer frisch verwendet.

3.2.4 Die Ermittlung der Agglutination

Zur Beurteilung der Agglutination wurden verschiedene Tests verwendet. Als Routinetest bei allen Untersuchungen galt der makroskopische Gelatin-Spermagglutinationstest nach Kibrick et.al.¹⁾

¹⁾ Kibrick, S., Belding D.L., Merrill, B.: Methods for the detection of antibodies against mammalian spermatozoa II A gelatin agglutination test, Fertil. and Steril. 3, 430 (1952)

Um relevante und miteinander vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden nur diejenigen Agglutinationstiter als positiv gewertet, die in der Anordnung nach Kibrick grösser als 1 : 4 waren.

Makroskopischer Gelatin-Spermagglutinationstest nach Kibrick

a) Herstellung des Antigens

Das frische Ejakulat des Ehemannes wird bis zu seiner vollständigen Verflüssigung etwa 30 Minuten bei Raumtemperatur aufbewahrt, damit sich Zellklumpen, tote Zellen und sonstige Verunreinigungen, die die Ergebnisse verfälschen könnten, absetzen können. Der klare Überstand wird abpipettiert und auf Volumen, Konzentration und Motilität untersucht. Nun wird das Sperma mit physiologischer Kochsalzlösung bis zu einer Konzentration von 40×10^6 Spermien/ml verdünnt. Anschliessend wird eine 10 %ige Gelatine mit physiologischer Kochsalzlösung bereitet; diese wird mit Hilfe eines Gazestreifens gefiltert und zu gleichen Teilen mit der Sperma-verdünnung gemischt.

b) Durchführung des Tests

Es wird nun eine halbwertige Verdünnungsreihe mit physiologischer Kochsalzlösung und den Seren der Ehefrau und des Ehemannes angesetzt. Die zu erwartende Titerhöhe legt die Anzahl der Verdünnungen fest. Dann werden $0,3 \text{ cm}^3$ jeder Serumverdünnungsstufe und $0,3 \text{ cm}^3$ der Sperma-Gelatin-Mischung in ein $65 \times 5 \text{ mm}$ grosses "Präzipitations-Reagenzglas" gegeben, so dass die Endkonzentration 10×10^6 Spermatozoen pro ml in 2,5 % Gelatine beträgt. Der Inhalt der Reagenzgläser wird gut vermischt und bei 36°C 2 Stunden inkubiert. Nach Kibrick ist dies die Zeit, mit der man eine maximale Agglutination bei einer minimalen Sedimentation erreicht. Zur Kontrolle wird ein Röhrchen mit $0,3 \text{ cm}^3$ 0,9 %iger Kochsalzlösung und $0,3 \text{ cm}^3$ Sperma-Gelatine-Mischung gefüllt. Während der Inkubation in der Kontrolle auftretende Präzipitate zeigen unspezifische Pseudoagglutinationen an. Bei Auftreten dieser seltenen Erscheinungen muss die Inkubation sofort beendet und der Inhalt der Teströhren sofort ausgewertet werden.

c) Auswertung der Ergebnisse

Nach der Beendigung der Inkubation werden die Röhren vor der eingehenden Betrachtung in einen Gefrierschrank gestellt, wo die Agglutinate durch das sofortige Erstarren konserviert werden. Zur Beurteilung der Agglutination wird zum einen die Klarheit der Dispersionsphase und zum anderen die Zahl, die Grösse und das Aussehen der einzelnen Flocken herangezogen. Durch die visköse Gelatine erhält man zumeist eindeutige Ergebnisse, da durch sie das Absinken von nicht agglutinierten Spermatozoen ver-

hindert wird. Manchmal beobachtet man aber doch, dass die Dispersionsphase durch feine Granulationen getrübt wird, was zu fraglichen Ergebnissen führen kann, wenn die Kontrolle negativ ist. Dies wird jedoch nur selten bei Titern beobachtet, die grösser sind als 1 : 4. Als positiv wird das Ergebnis dann gewertet, wenn echte Agglutination bei Titern über 1 : 4 zu beobachten ist, und wenn gleichzeitig die Kontrolle keine Agglutination zeigt.

3.2.5 Die Ermittlung der Immobilisation

Zur Beurteilung der Immobilisation wurde der Spermmobilisierungstest von Isojima et al.¹⁾ verwendet.

Spermmobilisationstest nach Isojima et al.

Nach der vollständigen Verflüssigung des Ejakulates des Ehemannes werden das Volumen, die Spermienkonzentration und die Spermienmotilität bestimmt. Anschließend wird die Spermienkonzentration durch Verdünnung mit 0,9 %iger Kochsalzlösung oder durch Konzentrierung auf 60×10^6 Spermien/ml eingestellt. Ausserdem wird das Serum der Ehefrau und ein normales Human-Serum 20 Minuten bei 56°C inaktiviert. Nun werden im ersten Reagenzglas 0,25 ml inaktiviertes Serum der Ehefrau,

¹⁾ Isojima, S., Li, T.S., Ashitaka, J.: Immunologic analysis of spermimmobilizing factor found in sera of women with unexplained sterility. Ann.J.Obst.Gynec. 101, 677 (1968)

0,025 ml Sperma und 0,05 ml Komplement, im zweiten Reagenzglas 0,25 ml inaktiviertes normales Humanserum, 0,025 ml Sperma und 0,05 ml Komplement und im dritten Reagenzglas 0,25 ml inaktiviertes Serum der Ehefrau und 0,025 ml Sperma 60 Minuten bei 32° C inkubiert. Als Komplement wird Human-AB-Serum verwendet.

Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgt unter dem Mikroskop, wobei die Spermamotilität im Glas 1 als "T%", im Glas 2 als "C%" bezeichnet wird. Der Quotient aus C/T ergibt den Spermimmobilisationswert SIV. Spermimmobilisation liegt dann vor, wenn der SIV > 1,9 ist. Zur Abtrennung unspezifischer spermimmobilisierender Aktivitäten wurde der Inhalt des dritten Reagenzglases beurteilt. Hier sollte keine Spermaimmobilisation zu beobachten sein. Isojima et al. konnten nachweisen, dass Spermimmobilisation nur in Anwesenheit von Komplement stattfinden kann.

3.2.6 Darstellung des gewonnenen Datenmaterials

Es wurden für die Gruppen das Serum-Sperm - Gemisch auf Agglutination und Immobilisation untersucht. Die drei Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Fertilität wie folgt:

- Geklärte Sterilität (20 Ehepaare)
- Ungeklärte Sterilität (22 Ehepaare als Testgruppe)
- Kontrollgruppe (52 sicher fertile Patientinnen gegen Spermapool)

Bei keinem einzigen Serum-Sperm-Gemisch wurden Agglutination und Immobilisation gleichzeitig beobachtet.

Die Verteilung der Ereignisse "Agglutination" und "Immobilisation" auf die untersuchten Gruppen ist in den Abbildungen 2,3 dargestellt.

Untersuchte Gruppe	I		II		Summe aus I und II Agglutination + Immobilisation Anzahl
	Anzahl	Agglutination Anzahl	Immobilisation Anzahl		
Geklärte Sterilität	20	2	2		4
Ungeklärte Steri- lität (Testgruppe)	22	3	5		8
Kontrollgruppe	52	3	2		5
Summe	94	8	9		17

Abb.2 Absolute Häufigkeit von Agglutination, Immobilisation
sowie der Summe aus Agglutination und Immobilisation je Gruppe

3.3 Statistischer Test

3.3.1 Durchführung des Tests

Wenn Agglutination und Immobilisation als hypothetische Symptome immunologischer Sterilität angesehen werden können, dann dürfen sie bei der Testgruppe und der Kontrollgruppe nicht gleich häufig oder lediglich zufällig verschieden sein.

Diese Nullhypothese, dass die beiden unabhängigen Stichproben (Test- und Kontrollgruppe) aus derselben Grundgesamtheit stammen können, soll mit der Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art, also die Ablehnung trotz Zutreffens der Hypothese, von $\alpha = 0,05$ getestet werden.

Es ergibt sich die Kontingenztafel

	Agglutination oder Immobili- sation	keine Reaktion	Σ
Testgruppe	8	14	22
Kontrollgruppe	5	47	52
Σ			74
	13	61	

Es ergibt sich die Tafel der Unabhängigkeitszahlen:

Testgruppe	3,86	18,14	22
Kontrollgruppe	9,13	42,87	52
	13	61	74

Da keine der Unabhängigkeitszahlen kleiner als 1 und nur eine kleiner als 5 ist, kann eine χ^2 Verteilung angenommen werden. Wegen der kleinen Besetzungszahlen wird die "correction for continuity" nach Yates durchgeführt. Es ergibt sich

$$\begin{aligned}
 \chi^2 &= \frac{(t_{11} t_{22} - t_{12} t_{21} - \frac{n}{2})^2}{t_{1.} t_{2.} t_{.1} t_{.2}} \times n = \\
 &= \frac{(8 \times 47 - 14 \times 5 - \frac{74}{2})^2}{22 \times 52 \times 13 \times 61} \times 74 = \\
 &= 6,51
 \end{aligned}$$

Da $6,51 > \chi^2_{0,95;1} = 3,84$ ist, ist die Nullhypothese signifikant widerlegt mit der Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art von $\alpha = 0,05$

3.3.2 Ergebnis des Tests

Das gefundene Ergebnis lässt sich dahingehend interpretieren, dass Agglutination und Immobilisation bei Paaren mit ungeklärter Sterilität deutlich häufiger zu beobachten sind, als bei der Kontrollgruppe, also als Symptome gewertet werden können.

3.4 Diskussion

Für eine Testgruppe von 22 Ehepaaren mit ungeklärter Sterilität wurde das Serum-Sperma-Gemisch auf Agglutination und Immobilisation untersucht. Der Befund war in 8 Fällen positiv. Da für diese Testgruppe - wie dargelegt - alle anderen derzeit bekannten Ursachen für eine Sterilität ausgeschlossen wurden, kann angenommen werden, dass eine immunologische Sterilität vorlag, die auf der agglutinierenden oder immobilisierenden Wirkung zirkulierender Antikörper beruhte. Die negativen Befunde sind nicht erklärt, in diesen Fällen ist die Sterilität möglicherweise auf die cytotoxische Wirkung zirkulierender Antikörper, die antikonceptive Wirkung zellständiger oder präzipitierender Antikörper oder auf sonstige unbekannte Ursachen zurückzuführen.

In einer Kontrollgruppe wurden sicher fertile Frauen gegen einen Spermapool getestet. Auch hier waren in drei Fällen Agglutination oder Immobilisation, jedoch mit geringerem Titer zu beobachten. Die Fertilität dieser Frauen ist mit dem geringeren Titer nicht hinreichend erklärt, da dieser auf der Verdünnung im Sperma-Pool beruhen kann. Es ist jedoch möglich, dass diese Frauen zwar gegen ein Sperma des Pools, nicht jedoch gegen das Sperma ihres Ehemannes zirkulierende Antikörper besitzen.

Trotz der kleinen Untersuchungsgruppen und trotz dieser drei positiven Befunde in der Kontrollgruppe liefert der statistische Test bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5 % ein eindeutiges Ergebnis. Agglutination und Immobilisation sind in der Test-

gruppe signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied in der Häufigkeit ist mit "Zufall" bei angegebener Fehlerwahrscheinlichkeit nicht mehr zu begründen. Beim derzeitigen Stand des Wissens ist der systematische Unterschied zwischen Test- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Häufigkeit von Agglutination und Immobilisation nur über die Kausalkette "zirkulierende Antikörper - Agglutination oder Immobilisation - immunologische Sterilität" erklärbar.

Aus diesem Ergebnis kann der Schluss gezogen werden, dass

- ein Kausalzusammenhang zwischen Agglutination und Immobilisation und Sterilität anzunehmen ist
- der Nachweis von Agglutination und Immobilisation bei fertilen Frauen zeigt, dass beide Nachweise keine obligaten Symptome immunologisch bedingter Sterilität sein müssen.

Literaturverzeichnis

1. de Almeida M., Belaisch J., Eyquem A., Guillon G., Palmer R.: Une évaluation du facteur immunologique dans la stérilité involontaire humaine, C.R. Soc. franc. Gynéc 39,647 (1969)
2. Ansbacher R., Manarang-Pangan S., Srivannaboon S.: Sperm antibodies in infertile couples, Fertil Steril 22,298 (1971)
3. Ansbacher R.: Sperm-agglutinating and sperm immobilizing antibodies in vasectomized men, Fertil Steril 22,629 (1971)
4. Ansbacher R., Keung-Yeung K., Wurster J.C.: Sperm antibodies in vasectomized men, Fertil Steril 23,640 (1972)
5. Ansbacher R., Keung-Yeung K., Behrman S.J.: Clinical significance of sperm-antibodies in infertile couples, Fertil Steril 24,305 (1973)
6. Ardelt F.: Erzeugung von temporärer Sterilität beim weibl. Kaninchen durch Spermattoxine, Arch.Gynäk. 145,474 (1931)
7. Ardelt F.: Spermaresorption bei gesunden und genitalkranken Frauen, Arch.Gynäk. 156,357 (1933)
8. Ashitaka Y., Jsojima S., Ukita H.: Relationship between sterility and anaphylactic reaction of the uterus, Fertil Steril 15,206 (1964)
9. Ashitaka Y., Jsojima S., Ukita H.: Relationship between sterility and a sperm immobilizing antibody, Fertil Steril 15,214 (1964)
10. Austin C.R.: Entry of spermatozoa into the fallopian tube mucosa, Natur. 183,908-909 (1959)
11. Austin C.R.: Fate of spermatozoa in the uterus of the mouse and rat, J.Endocrin. 14,335-342 (1957)
12. Babadagly A.: Spermioimmunidad como método anticoncepcional, Siglo méd. 82,211 (1928)

13. Bandhauer K., Marberger E., Marberger H.: Immunologische Einflüsse auf männliche Fertilitätsstörungen, Urologe 3,222 (1964)
14. Bandhauer K.: Immunreaktionen bei Fertilitätsstörungen des Mannes, Urol.Int. 21,247 (1966)
15. Baskin M.J., Denver M.D.: Temporary sterilisation by the injection of human spermatozoa, A preliminary report, Amer.J.Obstet.Gynec. 24.892 (1932)
16. Baskin M.J.: A nonspecific spermatotoxic vaccine and process of producing same, U.S.Patent No. 2.103.240 (1937)
17. Behrman, S.J., Buettner-Janusch, J., Heglar, R., Gershowitz, H., Tew, W.L.
ABO (H) blood incompatibility as a cause of infertility: A new concept, Amer.J.Obstet.Gynec. 79, 847 (1960)
18. Behrman, S.J.: Antifertility effects of natural and immune antibodies, Proc.Conf. Immuno-Reproduction, La Jolla 97 (1962)
19. Behrman, S.J., Otani Y.: Transvaginal immunization of the guinea pig with homologous testis and epididymal sperm, Int.J.Fertil. 8,829 (1963)
20. Behrman, S.J.: Agglutinins, antibodies and immune reactions, Clin.Obstet.Gynec.8,91 (1965a)
21. Behrman, S.J., Nakayama M.: Antitestis antibody: Its inhibition of pregnancy, Fertil.Steril. 16,37 (1965b)
22. Behrman, S.J.: Immunological aspects of fertility and infertility, in: Agent affecting fertility, Biological Council Symposium, London: Churchill 1965c p.47
23. Behrman, S.J.: Immunologic phenomena in infertility: some clinical applications, Harper Hosp.Bull. 24,147 (1966)
24. Behrman, S.J., Amano, Y.: Immunochemical studies on human seminal plasma. I. Antigenicity of seminal protein, Int.J.Fertil.12,291 (1967)
25. Behrman, S.J.: The immun response and infertility: Experimental evidence. In: Progress in infertility, Behrman S.J. and Kistner R.W., (Ed.) Little, Brown & Cie., Boston 1968

26. Bocci A., Natarbatolo di Villarosa R.: Anticorpi antispermatici quale fattore di sterilità. Indagni sul siero sulle sperma et sullo secrezioni cervicovagiliani. Minerva gynec. 8,957 (1956)
27. Bodnar L., Kamniker H.: Zur Frage der Sperma-immunität, Dtsch.Med.Wschr. 51,2119 (1925)
28. Boettner B., Hay J.: An investigation of a proposed mechanism for infertility based on ABO blood group incompatibility. Amer.J.Obstet. Gynec.100,437 (1968)
29. Boettner, B., Kay, D.J.: Fractionation of a human sperm-agglutinating serum, Nature 233,737 (1969)
30. Boettner, B.: Spermagglutinating activity in some human sera, Int.J.Fertil. 15,143 (1970)
31. Brunner, E.K.: An experiment in temporary immunization against pregnancy, Hum.Fertil. 6,10 (1941)
32. Burnet, M.: Current theories of immunology, Sci J (England) Sept.1965 p.53
33. Davajan, V., Nakamura, R.N., Saga, M.: Role of immunology in the fertile human, Biol.Reprod. 6,443 (1972)
34. Dittler, R.: Die Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers durch parenterale Spermazufuhr Münchener Med.Wschr.67,1495 (1920)
35. Döring, G.K.: Über die Häufigkeit der verschiedenen Sterilitätsursachen bei der Frau und der Erfolgsaussichten ihrer Behandlung Geburtsh.u.Frauenheilk. 30,302 (1970)
36. Dukes, C.D.: Antispermatozoal Antibody, in: Progress in infertility, Behrman S.J. and Kistner R.W., (Ed.) Little, Brown & Cie., Boston 1968
37. Dukes, C.D., Franklin, R.R.: Sperm agglutinins and human infertility: Female Fertil.Steril.19.263 (1968)

38. Eastman N.J., Guttmacher A.F., Stewart E.H.: Experimental observations on sperm-immunity in the rat. *J.Contracept.* 4,147 (1939)
39. Edwards R.G.: Antigenicity of rabbit semen, bull semen, and egg yolk after intravaginal or intramuscular injections into female rabbits. *J.Reprod.Fertil.* 1,385 (1960)
40. Edwards, R.G.: Immunological control of fertility in female mice. *Nature* 203,50 (1964)
41. Edwards, R.G.: Antibodies and fertility. *Science* 6,192 (1967)
42. Edwards, R.G.: The antigenicity of Mammalian Spermatozoa and its Relationship to induced Infertility. In: *Proceedings of the Seventh International Conference on Planned Parenthood*, Singapore 1963
43. Edwards, R.G.: Antibodies and fertility. *Sci J. (England)* April 1967 p.69
44. Eliasson, R.: Studies of Prostaglandin *Acta physiol.scand* 89,6 (1964)
45. Escuder G.J.: La esterilización biológica temporaria de la mujer por esperma humano *Arch.Urug.Med.* 8,484 (1936)
46. Fjällbrant B.: Immunoagglutination of sperm in cases of sterility *Acta Obstet.Gynec.Scand.* 44,474 (1965)
47. Fjällbrant B.: Sperm antibodies and sterility in men. *Acta Obstet.Gynec.Scand* 47,5 (1968)
48. Fjällbrant B.: Studies on sera from men with sperm antibodies. *Acta Obstet.Gynec.Scand.* 48,131 (1969a)
49. Fjällbrant B.: Sperm agglutinins in sterile and fertile men. *Acta Obstet.Gynec.Scand.* 47,102 (1968)
50. Fjällbrant B.: Cervical mucus penetration by human spermatozoa treated with antispermatozoal antibodies from rabbit and man. *Acta Obstet.Gynec.Scand* 48,71 (1969b)

51. Franklin R.R., Dukes C.D.: Antispermatozoal antibody and unexplained infertility
Am.J.Obstet.Gynec. 89,6 (1964a)
52. Franklin, R.R., Dukes, C.D.: Further studies on sperm-agglutinating antibody and unexplained infertility. J.A.M.A. 190,682 (1964b)
53. Glass, R.H., Vaidya, R.A.: Spermagglutinating antibodies in infertile women
Fertil.Steril. 21,657 (1970)
54. Günteher, E.: Die Spermaimmunität der Frau. Eine Literaturübersicht. Zschr.ärztl.Fortbild. 63,747 (1969)
55. Halpern, B.N., Ky, T., Robert, B.: Clinical and immunological study of an exceptional case of reaginic type sensitization to human seminal fluid. Immunology 12,247 (1967)
56. Hamerlynck, I.V.: Spermatotoxic antibodies in man. Proceed.Intern.Symp.Immunology of spermatozoa and fertilization, Varna, Bulgaria, Sept 1967, Bulgarian Academy of sciences Press Sofia, p.553
57. Hamerlynck, I.V., Rümke, Ph.: Spermatotoxic antibodies in man. Proceed.VIth World Congr. Fertil.Steril., Tel Aviv, Israel 1968
The Israel Academy of sciences and humanitas Press p.287
58. Hamerlynck, I.V., Rümke, Ph.: A test for the detection of cytotoxic antibodies to spermatozoa in man. I.Reprod.Fert. 17.191 (1968)
59. Hanafiak, M.J., Epstein, J.A., Sobrero, A.J.: Sperm-agglutinating antibodies in 236 infertile couples. Fertil.Steril.23,493 (1972)
60. Hekman, A., Rümke, P.: The antigens of human seminal plasma. Fertil.Steril.20,312 (1969)
61. Henle, W.: Relation of spermatotoxic immunity to fertility. J.Contracept. 2,30 (1937)
62. Henle, W., Henle, G., Chambers L.A.: Studies on the antigenic structure of some mammalian spermatozoa. J.exp.Med. 68,335 (1938)

63. Henle, W., Henle, G., Church, C.F., Forster, C.:
Spermatozoal antibodies and fertility.
I. Attempt to induce temporary sterility in
female white mice by passive immunisation with
spermatozoal antisera. *J. immunol.* 38,97 (1940)
64. Henle, W., Henle, G.: Spermatozoal antibodies
and fertility. II. Attempt to induce temporary
sterility in female guinea pig by active
immunisation against spermatozoa
J. immunol. 38,105 (1940)
65. Hulka, J.F.: Infertility induced by local anti-
body secretion against sperm in the uterine cervix
Excerpta med. 234 VII World Congr. Fertil and Steril.
Tokyo/Kyoto 1971
66. Ikeda, N.: Experimental studies on sterility
caused by sperm immunity
J. Jap. Obstet Gynec. Soc. 15,1109 (1963)
67. Jsojima S., Graham, R.M., Graham, J.B.:
Sterility in female guinea pigs induced by
injection with testis. *Science* 129,44 (1959)
68. Jsojima, S., Ashitaka, Y.: Absorption of sperm
antigen from the vagina in guinea pigs
Amer. J. Obstet, Gynec. 88,433 (1964)
69. Jsojima, S., Li, T.S., Ashitaka, Y.: Immunologic
analysis of spermimmobilizing factor found in
sera of women with unexplained sterility
Amer. J. Obstet Gynec 101,677 (1968)
70. Jsojima, S.: Relationship between antibodies
to spermatozoa and sterility in females.
In International Coordination Committee for the
Immunology of reproduction. 1st, Geneva, 1968:
Immunology and Reproduction, Edwards R.G., ed.
International Planned Parenthood Federation,
London, 1969, pp 267-279
71. Jsojima, S., Tsuchiya, K., Koyama, K., Tanaka, C.,
Naka, O., Adachi, H.: Further studies on sperm-
immobilizing antibody found in sera of unexplained
cases of sterility in women.
Amer. J. Obstet. Gynec. 112,199 (1972)

72. Israelstam, D.M.: The incidence of spermagglutinating antibodies in the serum of infertile women. *Fertil.and Steril.* 20,275 (1969)
73. Jarcho, J.: Artificial production of sterility with special reference to experimental temporary sterility biologically induced in the female *Amer.J.Obstet.* 16,813 (1928)
74. Katsh, S.: Immunology, fertility and infertility: A historical survey. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 77,946 (1959)
75. Katsh, S.: Infertility in female guinea pigs induced by injection of homologous sperm *Amer.J.Obstet.Gynec.* 78,276 (1959)
76. Katsh, S.: Localisation and identification of antispermatogetic factor in guinea pig testicles *Int.Arch.Allerg.* 16,241 (1960)
77. Katsh, S.: The pharmacology and immunology of human ejaculate relating to problems of fertility and infertility. *Int.J.Fertil* 6,53 (1961)
78. Katsh, S., Katsh, G.: Perspectives in immunological control of reproduction: Past, present and future. *Pacific.Med.Surg.* 73,28 (1965) Suppl.1 A
79. Kennedy, W.P.: The production of spermatoxins *Quart.J.exp Physiol.* 14,279 (1923)
80. Kibrick, S., Belding, D.L., Merrill, B.: Methods of the detection of antibodies against mammalian spermatozoa. I. A modified macroscopic Agglutination Test. *Fertil.and Steril.* 3,419 (1952)
 II. A Gelatin Agglutination Test. *Fertil.and Steril.* 3,430 (1952)
81. Kiddy, C.A., Stone, W.H., Casida, L.E.: Immunologic studies on fertility and sterility
 II. Effects of treatment of semen with antibodies on fertility in rabbits. *J.Immunol.* 82,125 (1959)
 III. Effect of iso-immunisation with blood and semen on fertility in cattle. *J.Dairy Sci* 42,100 (1959 b)
82. Kolodny, R.C., Koehler, B.C., Toro, G., Masters, W.H.: Sperm-agglutinating antibodies and infertility *Obstet.and Gynec.* 38,576 (1971)

83. Kremer, J.: A simple sperm penetration test
Int.J.Fertil.10,209 (1969)
84. Krieg, H., Eyquem, A.: Immunologie und Sterilität. Gynäk.Rdschr. 1,243 (1964)
85. Krieg, H.: Immunologisch bedingte Fertilitätsstörungen. Med.Klin. 64,1223 (1969)
86. Krieg, H., Reissmann, G.: Immunologische Ursachen der Sterilität. Zschr.Allg.Med. 47,1381 (1971)
87. Laffont, A.S. Theron, G.: Trois cas de stérilisation biologique temporaire
Bull.Soc.Obstét.Gynéc.Paris 23,207 (1934)
88. Lamoureux, W.F.: Spermatozoal antibodies and fertility in the fowl. J.exp.Zool.85,418 (1940)
89. Landsteiner, K.: Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera
Zbl.Bakt. 25,546 (1899)
90. Landsteiner, K., Levine, P.: On group specific substances in human spermatozoa. J.Immunol.12,415 (1926)
91. Lederburg, J.: Genes and antibodies
Science 129,1649 (1949)
92. Li, T.S., Behrmann, S.J.: The sperm and seminal plasma-specific antigens of human
Fertil.and Steril. 21,565 (1970)
93. Macku, F., Truka, V.: Myomenukleationen bei sterilen Frauen. Csl.Gynec. 36,155 (1971)
94. Malinak, L.R., Mumford, D.N., Franklin, R.R.: An expanded study of sperm agglutinating antibodies in fertile and infertile couples. Presented at the 24th annual meeting of the American fertility society. San Francisco 1968
95. Manarang-Pangan, S., Behrman, S.J.: Spermatotoxicity of immune sera in human infertility
Fertil.and Steril. 22,145 (1971)
96. Mancini, R.E.: Antispermatic antibodies in the human and animal male
Proc.JPPF Congr.Santiago de Chile 63,350 (1967)

97. Mancini, R.E., Andrada, J.A., Saraceni, D., Bachmann, A.E., Laviori, J.C., Nemirovsky, M.: Immunological and testicular response in man sensitized with human testicular homogenate J.Clin.Endocr. 25,859 (1965)
98. Manga, A.C., Tyler, W.J., Stone, W.H., Casika, L.E.: Fertilisation capacity of bovine sperm dilutes with antisera against sperm and red blood cells J.anim.Sci. 19,1330 (1960)
99. Masson, D., Lehmann, F., Breckwoldt, M., Krebs, D.: Spermaantikörper als mögliche Ursache einer ungeklärten Sterilität Geburtshilfe und Frauenheilkunde 30, 103 (1970)
100. Matsuura, H.: Immunological studies on spermatozoa Jap.J.exp.Med. 26,75 (1956)
101. Mattner, P.E., Braden, A.W.H.: Spermatozoa in the genital tract of the ewe I.Rapidity of transport. Aust.J.Biol.Sci. 16,473 (1963)
102. Mc Cartney, J.L.: Studies on the mechanism of sterilisation of the female by spermatotoxin Amer.J.Physiol. 63,207 (1922)
103. Mc Cartney, J.L.: Further observations on the antigenic effect of semen Amer.J.Physiol. 66,404 (1923)
104. Mc Laren, A.: Immunological control of fertility in female mice. Nature (London) 201,582 (1964)
105. Mc Laren, A.: Studies on the isoimmunisation of mice with spermatozoa. Fertil.and Steril. 17,492 (1966)
106. Menge, A.C.: Induced infertility in cattle by iso-immunisation with semen and testis J.Reprod.Fertil.13,445 (1967)
107. Menge, A.C., Protzmann, W.P.: Origin of the antigens in rabbit semen, which induce antifertility antibodies. J.Reprod.Fertil. 13,31 (1967)
108. Menge, A.C.: Immune reactions and infertility J.Reprod.Fertil.Suppl.10,171(1970)
109. Metalinkoff, S.: Etudes sur la spermatotoxine Ann.Inst.Pasteur (Paris) 14,577 (1900)

110. Metchnikoff, E.: Etudes sur la resorption des cellules. Ann.Inst.Pasteur (Paris) 13,737 (1899)
111. Metchnikoff, E.: Sur l'influence de l'organisme sur les toxines
Ann.Inst. Pasteur (Paris) 14,1 (1900)
112. Metchnikoff, E.: Sur les cytotoxines
Ann.Inst. Pasteur (Paris) 14,369 (1900)
113. Moyer, D.L., Maruta, A.: Induced isoantibody to homologous seminal and spermatozoal antigens in female monkeys
Fertil.and Steril. 18,497(1967)
114. Nakabayashi, N.T., Tyler, E.T., Typler, A.: Immunological aspects of human infertility
Fertil.and Steril. 12,544 (1961)
115. Otani, Y., Behrman, S.J.: Immunization of the guinea pig with homologous testis and sperm
Fertil.and Steril. 14,456 (1963)
116. Otani, Y.: Antigenicity of human semen, sperm and testis. Int.J.Fertil. 10,143 (1965)
117. Otani, Y., Hiroshi, J., Syunji, J., Kagkami, T.: Immunization of human female with human sperm and semen. Int.J.Fertil. 16,9 (1971)
118. Parish, W.E., Carron-Brown, J.A., Richards, C.B.: The detection of antibodies to spermatozoa and to blood group antigens in cervical mucus
J.Reprod.Fertil. 13,469 (1967)
119. Parsons, E.J., Hyde, R.R.: An evaluation of spermatotoxic sera in the prevention of pregnancy
Amer.J.Hyg.31,89 (1956)
120. Pauling: A theory of the structure and process of formations of antibodies
J.Amer.Chem.Soc. 62,2 643 (1940)
121. Pommerenke, W.T.: Effects of sperm injections into female rabbits. Physiol.Zool. 1.97 (1928)
122. Phadke, A.M., Padukone, K.: Presence and significance of auto-antibodies against spermatozoa in the blood of men with obstructed vas deferens
J.Reprod.Fertil.7,163 (1964)

123. Piko, L.: Immunologic phenomena in the reproductive tract. *Int.J.Fertil* 12,377 (1967)
124. Querada, E.H., Dukes, C.D., Deen, G.H., Franklin, R.: Genital infection and sperm agglutinating antibodies in fertile men *Urol.* 99,106 (1968)
125. Quinlivan, W.L.G.: Antigen-antibody reactions with human semen *Fertil.and Steril.* 17,722 (1966)
126. Rao, S.S., Sadri, K.K., Sheth, A.R.: Antigenicity of human spermatozoa and its significance. In *Proc. of the symposium on proteins 1960*. Mysore: Central Food Technological Research Institute 1961
127. Reid, B.L.: The behaviour of human sperm toward cultured fragments of human cervix uteri *Lancet* I,21,7323 (1964)
128. Roberts, H.J.: Letter to the editor *Perspect.Biol.Med.* 14,176 (1970)
129. Rodriguez-Lopez, M.B.: Esterilizacion biologica temporaria de la mujer *Arch.Urug.Med.* 9,373 (1936)
130. Rosenfeld, S.: Semen injections with serologic studies. A preliminary report *Amer.J.Obstet.Gynec.* 12,385 (1926)
131. Rümke, P.: Autoantibodies against spermatozoa in sterile man. *Immunopathology*, 1st Int.Symp.145 (Schwabe u.Co., Basel 1958)
132. Rümke, P., Hellings, G.: Autoantibodies against spermatozoa in sterile man. *Amer.J.Clin.Path.* 32,357 (1959)
133. Rümke, P.: The presence of sperm antibodies in the serum of two patients with oligozoospermia *Vox.Sang.* (Basel) 4,135 (1954)
134. Rümke, P.: Autospermagglutinins, a cause of infertility in man. *Ann NY Acad.Sci.* 124,696 (1965)
135. Rümke, P.: Sperm-agglutinating autoantibodies in relation to male infertility *Proc.roy.Soc.Med.* 61,275 (1968)

136. Rümke, P.: Clinical aspects of immunity to sperm in man
Proc.Int.Symp.Immunology of Reproduction,
Genf, 1968
137. Rümke, P.: Clinical aspects of autoimmunity to spermatozoa in men. In Int.Coordination Committee for the Immunology of Reproduction, 1st.Geneva 1968, Edwards R.G., Ed. International Planned Parenthood Federation, London, 1969, pp.251-266
138. Rümke, P.: Antikörperbildung gegen Spermatozoen infolge Extravasation von Spermatozoen ins Interstitium der Epididymis älterer Männer. Schweiz.med.Wschr. 101,1439 (1971).
139. Savini, E., Savini-Castano, T.: Immunité spermatoxique et fécondation
C.R.soc.biol. 71,22 (1911a)
140. Savini, E., Savini-Castano, T.: Contribution à l'étude des spermatoxins
C.R.soc.biol. 72,106 (1911b)
141. Schirren, C.: Praktische Andrologie,
Hartmann Verlag, Berlin 1971
142. Schwimmer, W.B., Ustay, K.A., Behrman, S.J.: Spermagglutinating antibodies and decreased fertility in prostitutes
Obstet.and Gynec. 30,192 (1967a)
143. Schwimmer, W.B., Ustay, K.A., Behrman, S.J.: An evaluation of immunologic factors of infertility
Fertil Steril 18,167 (1967b)
144. Segal, S., Tyler, E.T., Rao, S., Rümke, P., Nakabayaski, N.T.: Immunologic factors in infertility
in Tyler E.T. (ed.), Sterility: Office Management of the infertile couple. New York: Blakiston Dir., McGraw Hill, 1961
145. Schoysman, R.: (Disk.) Proc.5th World Congr. Fertil.Steril., Stockholm 1966
146. Shulman, S., Hubzer, L., Witebsky, E.: Antibody response to immunisation by different routes
Science 145,815 (1964)

147. Shulman, S.: Sperm-antibodies as a cause of infertility. Crit.Rev.Clin.Lab.Sci. in press (1971)
148. Shulman, S., Hekman, A.: Antibodies to spermatozoa I. A new macroscopic agglutination technic for the detection. Clin.Exp.Immun. 9,137 (1971)
149. Shulman, S., Shulman, J.F.: Spermagglutinating activity in man and guinea pig
Fertil.and Steril. 22,633 (1971)
150. Shulman, S.: Immunologic barriers to fertility
Obstet.Gynec.Survey 27,553 (1972)
151. Sobbe, A., Haferkamp, O., Doepfmer, R.
Serologische und immunhistologische Untersuchungen an Sperma und Semen von Männern steriler Ehen
Dtsch.med.Wschr. 91, 1234 (1966)
152. Southam, A.L.: Clinical significance of antibodies to spermatozoa and seminal plasma
J.Reprod.Fertil. 5,458 (1963)
153. Stavitsky, A.B.: In vitro studies of the antibody response. Advances Immun, 1,211 (1961)
154. Stevens, K.M., Fost, C.A., Balows, A.:
Circulating antibodies to human seminal plasma in man
J. Reprod.Fertil. 10, 137 (1965)
155. Straus, E.K.
Sperm immobilization in the human vagina by induced mucoantibody
Fertil.and Steril. 16, 346 (1965)
156. Sutherland, J.M., Landing, B.H.
Failure to demonstrate antibody to sperm in serum of prostitutes
Lancet II, 56 (1961)
157. Talmage, D.W.: Immunological specificity
Science 129,1643 (1959)
158. Teague, N.
Interference of human spermatozoa motility by E.coli
Fertil.and Steril. 22,281 (1971)
159. Tietze, C., Guttmacher, A.F., Rubin, S.
Time required for conception in 1727 planned pregnancies
Fertil.and Steril. 1,338 (1950)

160. Tyler, A.
Approaches to the control of fertility based
on immunological phenomena
J. Reprod. Fertil. 2,473 (1961)
161. Tyler, A., Bishop, D.W.
Immunological Phenomena
in: Hartmann, C.G., Mechanisms concerned with
conception, Pergamon Press, N.Y. 1963
162. Tyler, A., Tyler, E.T., Denny, P.C.
Concepts and experiments in immunoreproduction
Fertil.and Steril. 18,153 (1967)
163. Usandizaga, J.A., Corral, F.S., Ayuga, A.,
Villar, J.M.: Esterilidad de causa inmunitaria
Acta ginec.(Madr.) 20,689 (1969)
164. Ustay, K.A., Behrman, S.J., Tanapongpipatana, S.
Clinical application of antisperm antibody test
Univ.Michigan Med.J. 33,225 (1967)
165. Vaidya, R.A., Glass, R.H.
Sperm-immobilizing and agglutinating antibodies
in the serum of infertile women
Obstet. and Gynec. 37,546 (1971)
166. Venema, T.A.
Über die Wirkung von Spermainjektionen
Dt.med.Wschr 46,1419 (1916)
167. Voisin, G.A., Delaunay, A., Barber, M.
Sur les lésions testiculaires provoquées chez
le cobaye par iso-et autosensibilisation
Ann.Inst.Pasteur 81,48 (1951)
168. Voisin, G.A., Toullet, F.
Relations between hypersensitivity responses
to autoantigens and tissue damage in the male
reproductive tract
Proc.Int.Symp.Immunologie of Reproduction,
Genf, 1968
169. Weil, A.J., Rodenburg, J.M.
The spermatozoa-coating-antigen (SCA) of the
seminal plasma
Fed.Proc. 21,44 (1962)
170. Weil, A.J., Roberts, C.O.
Fertility of female rabbits after isoimmunisation
with seminal plasma
Fertil.and Steril. 16,356 (1965)

171. Weil, A.J.
The spermatozoa-coating antigen of the seminal vesicle
Ann.N.Y. Acad.Sci. 124,267 (1965)
172. Whitelaw, M.J., Grams, L., Antone, M.
Blood groups in fertility and sterility
Obstet.Gynec. 20,317 (1962)
173. Williams, C.A.
Autoagglutination of spermatozoa
Fertil.and Steril. 21,222 (1970)
174. Wilson, L.
Sperm agglutination due to auto-antibodies,
a new cause of sterility
Fertil.and Steril. 7,262 (1956)
175. Wilson, L.
Sperm agglutinins in human semen and blood
Proc.Soc.exp. Biol. 85, 652 (1954)

Stephan Frhr.v.Gumppenberg
8136 Neufahrn
Post Percha

LEBENS LAUF

geboren am 5.Juni 1948 in München als Sohn des
Levin Frhr.v.Gumppenberg, Präsident der
Bayerischen Verwaltung der staatlichen Schlösser,
Gärten und Seen a.D., und seiner Frau Liselotte,
geb. Frein von Stengel

verheiratet seit 15.Dezember 1972 mit Jutta
Frfr.v.Gumppenberg, geb.Breitner, Medizinal-
assistentin an der Frauenklinik vom Roten Kreuz,
München

Schulbesuch:

1954 - 1958 Volksschule an der St.Anna-Str., München
1958 - 1968 Humanistisches Wilhelms-Gymnasium, München,
abgeschlossen mit dem Zeugnis der Reife

Hochschulstudium:

WS 1968 - SS 1974 Studium der Humanmedizin an der
Universität München
13.4.70 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
14.4.71 Ärztliche Vorprüfung
18.6.74 Ärztliche Prüfung

berufliche Tätigkeit:

1.7.74 - 31.10.74 Medizinalassistent an der Frauen-
klinik vom Roten Kreuz, München
1.11.74 - 28.2.75 Medizinalassistent am Kreiskranken-
haus Wolfratshausen, Abt. für Innere
Medizin
seit 1.3.75 Medizinalassistent am Kreiskranken-
haus Wolfratshausen, Abt.für Chirurgie

